



TITLE:

内分泌療法抵抗性前立腺癌に対する ドセタキセル療法の治療経験

AUTHOR(S):

杵渕, 芳明; 和食, 正久; 鈴木, 中; 鶴田, 崇; 川口, 研二

CITATION:

杵渕, 芳明 ...[et al]. 内分泌療法抵抗性前立腺癌に対する ドセタキセル療法の治療経験. 泌尿器科紀要 2011, 57(9): 481-486

ISSUE DATE:

2011-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/149240>

RIGHT:

許諾条件により本文は2012-10-01に公開

内分泌療法抵抗性前立腺癌に対する ドセタキセル療法の治療経験

杵渕 芳明¹, 和食 正久¹, 鈴木 中¹
鶴田 崇¹, 川口 研二²

¹JA 長野厚生連篠ノ井総合病院泌尿器科, ²JA 長野厚生連篠ノ井総合病院病理科

DOCETAXEL-BASED CHEMOTHERAPY FOR HORMONE- REFRACTORY PROSTATE CANCER IN JAPANESE PATIENTS : EXPERIENCE IN A SINGLE INSTITUTE

Yoshiaki KINEBUCHI¹, Masahisa WAJIKI¹, Ataru SUZUKI¹,
Takashi TSURUTA¹ and Kenji KAWAGUCHI²

¹The Department of Urology, Shinonoi General Hospital

²The Department of Pathology, Shinonoi General Hospital

Between April 2007 and November 2010, we treated 21 cases of hormone-refractory prostate cancer with docetaxel-based chemotherapy. The administered dose of docetaxel was from 40 to 75 mg/m², and the treatments were repeated every 3 to 4 weeks. The patients were from 61 to 88 years old (median 78). Fourteen patients were alive, and seven had died. According to the prostate specific antigen response, the complete response rate was 30%, partial response was 10%, no change was 25%, and progressive disease was 25%, respectively. Median time to progression was 7.0 months (from 1 to 43 months), and median overall survival time after chemotherapy was 11.5 months (from 3 to 44 months). One patient died of adverse events. However, in most cases, hematological toxicities were tolerable and manageable, although neutropenia of grade 3 to 4 was observed. On the other hand, non-hematological toxicities that led to discontinuation of the therapy were observed in a few cases. Docetaxel-based chemotherapy was feasible and effective even for patients over 80 years old. In responding cases, it is important to maintain the chemotherapy as long as possible, by modifying the treatment procedures, while paying attention to the adverse events.

(Hinyokika Kiyo 57 : 481-486, 2011)

Key words : Hormone-refractory prostate cancer, Docetaxel, Chemotherapy, PSA (prostate specific antigen)

緒 言

TAX327 試験¹⁻²⁾, SWOG9916 試験³⁾をはじめ, 内分泌療法抵抗性前立腺癌に対するドセタキセル療法の有用性が検証され, 本邦においても PSA の低下, 生存率の改善効果が報告されている⁴⁻⁸⁾. また, 80歳以上の高齢患者も増加しており, 副作用や忍容性の面からも投与法を工夫・検討する必要性が出てきている. 当院でも, 再燃前立腺癌に対し本治療を行い, 80歳以上の症例においても, 長期の奏功例を認めている. そこで, 少ない症例数ではあるが, 当院での治療経験をふまえ, ドセタキセル療法の投与法, 奏功率, 安全性を検証し, 同療法の有用性と課題について考察した.

対 象 と 方 法

2007年4月から2010年11月までの期間に, 内分泌療法中に再燃をきたし治療抵抗性となった前立腺癌患者で, 3カ月以上経過観察が可能であった21例を対象と

した.

ドセタキセル (docetaxel; DOC) 40~75 mg/m² を点滴静注し, 3 または 4 週ごとに繰り返した. 原則として外来投与で行った. ただし, performance status (PS) 不良の症例や肝腎機能低下例, 中等度以上の副作用のみられた症例では, 薬剤の減量, 投与期間の延長または一時的休薬を行った.

最低 3 コースまで施行し, 12週目に治療効果判定 (後述) を行った. 明らかな PD を認めた症例, 重篤な有害事象を認めた症例 (後述), 患者が希望した場合には, 治療を中止した.

治療効果, 有害事象について検討した. 治療効果は, prostate specific antigen (PSA) 奏功率によって判定した. 有害事象は, common terminology criteria for adverse events (CTCAE) v 3.0 を基準とした.

PSA 奏功率については, complete response (CR) (PSA 値が基準値以内に低下), partial response (PR) (50%以上の PSA 低下が 4 週間以上持続), no change

(NC) (PR と PD の中間), progressive disease (PD) (25%以上の PSA 上昇, または新規病変の出現) に分類した. また, DOC 療法開始時から PSA progression までの期間 (time to progression; TTP) および DOC 療法開始時から全生存率 (overall survival; OS) を解析した (Kaplan-Meier 法).

(再燃癌の定義, PSA 奏功率は, 前立腺癌取り扱い規約・第3版⁹⁾に従った.)

結 果

年齢は 61~88歳 (80歳未満11例, 80歳以上10例, 中央値78歳), 治療時 PSA は 5.97~266.43 ng/ml (平均 59.44 ng/ml, 中央値 35.60 ng/ml) であった. 前治療として, 21例全例に MAB (maximum androgen blockade) 療法 (外科的去勢含む), 6例に前立腺全摘術, 2例に根治照射が施行されていた. 手術, 放射線治療例は, 再発後にすべて内分泌療法が施行されていた (Table 1). 初期治療から化学療法開始までの期間は, 7~129カ月 (平均45.5カ月) であった. 併用薬として, ステロイド (20例), エストラムスチン (6例), ゴレドロン酸 (16例) が用いられた. また, 減量が9例, 投与期間の延長が6例にみられた (Table 2).

21例中14例が生存, 7例が死亡した. 治療関連死1例を除く20例について, 治療効果が評価可能であった.

治療効果は, 20例中, CR が6例, PR が2例, NC が7例, PD が5例であった (Fig. 1, Table 2) (なお, 同一症例でも3カ月以上の休薬期間の後に治療を再開した場合は, 新たな治療例として評価した.). 奏功率 (CR+PR) は, 40.0%であった (ただし, NC も加えると75.0%). PD による治療中止が5例, 有害事象による中止が6例, 患者本人の希望による治療中止が3例に認められた. 現時点で11例が治療継続中である.

また, TTP は, 中央値で7.0カ月 (1~43カ月) であった (Fig. 2A). DOC 療法開始後の OS は, 中央値で11.5カ月 (3~44カ月) であった (Fig. 2B).

評価可能であった20例中13例は, はじめから4週ごとのサイクルを施行した. 3週間サイクルで開始した7例中5例も途中で4週間サイクルに変更した. また, 11例で薬剤の減量を行った. 最終的には, 20例中14例で減量ないし投与期間の延長を行った. 治療継続中の11例はすべて PR または NC 例であり, 3~23コース (平均12.5コース) 施行している. 治療継続例のドセタキセルの投与量は, 減量例を含めると, 最終

Table 1. Patients' characteristics

Case	Age	PS	PSA (ng/ml)	Initial diagnosis		Prior therapy	Metastasis	
				Stage	GS		Bone	Soft tissue
1	61	0	7.53	C	5+5	RP, MAB	+	—
2	66	0	11.3	B1	5+3	RP, MAB, UFT	—	LN, local
3	67	0	5.8	D1	4+4	MAB	+	—
4	70	0	10.2	B1	4+4	RP, MAB, EMP	—	Local
5	73	0	32.9	B1	4+3	RP, LHRH→Castration	+	LN
6	74	0	36.18	D2	5+5	RTx, MAB	+	—
7	75	0	11.5	B1	3+4	RP, MAB, steroids, EMP, UFT, ZA	+	—
8	76	0	38.6	C	4+3	MAB, EMP, ZA	+	—
9	76	0	164	D2	5+4	MAB, steroids, UFT, ZA	+	LN
10	78	1	49.6	B1	3+5	RTx, MAB, EMP, steroids, ETP	+	—
11	78	1	701.62	D2	5+4	MAB, EMP	—	LN
12	80	1	2,981.75	D2	5+5	MAB, ZA	+	—
13	81	2	195.5	D1	5+5	RP, MAB, EMP, steroids	+	Lung
14	81	0	118	D2	5+4	Castration, anti-androgen, EMP, steroids	+	LN
15	83	1	211.8	D2	5+5	MAB, EMP, ZA	+	LN
16	83	1	3.7	C	3+4	MAB, Castration, EMP	—	—
17	84	1	365.25	D2	4+5	MAB, steroids	+	—
18	85	3	887.62	D2	4+5	MAB, EMP	+	—
19	85	2	298.5	D1	5+3	MAB, EMP, steroids, ZA	+	LN
20	85	1	202	D2	5+5	MAB, EMP, steroids	+	LN
21	88	2	11.98	D1	5+5	MAB, steroids	—	LN

PS: ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performance status, GS: Gleason score at biopsy, MAB: maximum androgen blockade, RP: radical prostatectomy, EMP: estramustine phosphate, ZA: zoledronic acid, RTx: radiation therapy, UFT: tegafur-uracil, ETP: etoposide, LHRH: leutenizing hormone-releasing hormone analogue, LN: lymphnode.

Table 2. Details and response of the chemotherapy

Case	Docetaxel therapy			Combination drugs	Response	Duration (months)		Outcome
	Dose (mg/m ²)	Interval (weeks)	Cycles			Before DOC [†]	After DOC ^{††}	
1	70→60	3→4	3	DEX, BET, EMP	CR	14	8	Alive*
2	75→60	3→4	16	DEX, EMP, ZA, LH-RH	NC	65	23	Alive*
3	75	3	11	BET, PSL, EMP, ZA, LH-RH	PR	28	15	Dead
4	75→70	4	6	DEX, BET, EMP	PD	77	12	Alive
5	60→40	4	12	DEX, BET, EMP, ZA	NC	102	11	Alive*
6	70→60→50	3	5	DEX, ZA	CR	10	3	Alive*
7	60→70→60	4	16	PSL, ZA, LH-RH	CR	121	23	Alive*
8	60	4→6	19	DEX, EMP, ZA	CR	51	20	Alive*
9	75→60→40	3→4	18	BET, ZA, LH-RH	CR	68	17	Alive*
10	50	4	3	DEX, ZA	PR	109	14	Dead
11	60	3→4	5	BET, LH-RH	NC	19	11	Dead
12	70→40	4	14	DEX, ZA, LH-RH	CR	21	14	Alive*
13	60	3→4	23	DEX, ZA	NC	129	44	Alive*
14	60→50→60	4	12	DEX, ZA	NC	63	11	Alive*
15	40	4	8	BET, ZA	PD	11	15	Dead
16	60→40	4	5	BET	NC	85	5	Alive*
17	60	4	3	ZA, LH-RH	PD	21	3	Alive
18	60	N/A	1	DEX, LH-RH	N/A	18	N/A	Dead**
19	40	4	2	DEX, ZA, LH-RH	PD	23	5	Dead
20	40	4	7	DEX, ZA	NC	7	6	Alive*
21	60→40	4	3	DEX, EMP, ZA, LH-RH	PD	8	5	Dead

DOC: docetaxel, DEX: dexamethazone, EMP: estramustine phosphate, ZA: zoledronic acid, LH-RH: leutenizing hormone-releasing hormone analogue, BET: betamethazone, PSL: prednisolone, RTx: radiation therapy, PD: progressive disease, NC: no change, PR: partial response, N/A: no account. * DOC therapy has been continued. ** The patient was died of chemotherapeutic adverse events. [†] Duration between the initial diagnosis and the start of DOC therapy. ^{††} Survival time after start of DOC therapy.

的にはすべて 40~60 mg/m² であった (Table 2)。

有害事象についてみると、1 例に治療関連死を認めた (1 コース目で有熱性好中球減少症、敗血症、DIC を発症)。この症例は、85歳と高齢で PS も 3 と悪く、適応に問題があったと反省される。その他の症例においては、骨髄抑制は、グレード 3~4 の好中球減少を認めた例もあったが、全例 granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 投与などにより保存的に対処可能であった。また、食欲不振、胃炎などの消化器系有害事象や倦怠感などが比較的多く認められた。薬剤性ショックのため、CR にもかかわらず以後の治療を中止せざるを得なかった例が 1 例あった。また、併用薬の影響も考えられるが、出血性胃潰瘍 1 例、深部静脈血栓症 1 例、顎骨壊死 2 例などの重篤な副作用もみられ、休薬ないし治療中止が必要であった。年齢別では、血液系の有害事象は高齢者に多い傾向がみられたが、血液系以外の有害事象については、年齢による違いはみられなかった。なお、有害事象ではないが、治療が奏功しているにもかかわらず (PR ないし NC)、本人の希望によって化学療法を中止した例が 3 例みられ、いずれも 1 年以内に死亡した。

考 察

進行性前立腺癌におけるドセタキセル (DOC)・ブレドニゾン療法とミトキサントロン・ブレドニゾン療法を比較した TAX327 試験^{1,2)}による報告以来、内分泌療法抵抗性の前立腺癌に対する DOC 療法が検証されてきた。日本人においてもその有効性が確認され、治療成績が報告されている⁴⁻⁸⁾。

海外報告例における標準的投与法は、DOC 75 mg/m² の 3 週間ごと投与か DOC 30 mg/m² の毎週投与 (5 回連続投与、1 週休薬) である^{1,2)}。一方、本邦においても投与法の検討が行われ、ステロイド併用、DOC 30 mg/m² の 3 週連続投与 (1 週休薬) または DOC 70 mg/m² の 3 週ごとの投与法が報告されている⁴⁻⁸⁾。最近では、治療効果の面から、後者の投与法が標準になりつつある^{4-6,10)}。また、80歳以上の高齢患者も増加しており、副作用や忍容性の面から投与法を工夫・検討する必要性が出てきている^{8,11)}。

海外では、Italiano らが、75歳以上の去勢抵抗性前立腺癌患者での DOC 療法を報告している¹²⁾。この中で、PS と臓器転移のみが独立した予後因子で、年齢そのものは化学療法を避ける理由にはならないと述べ

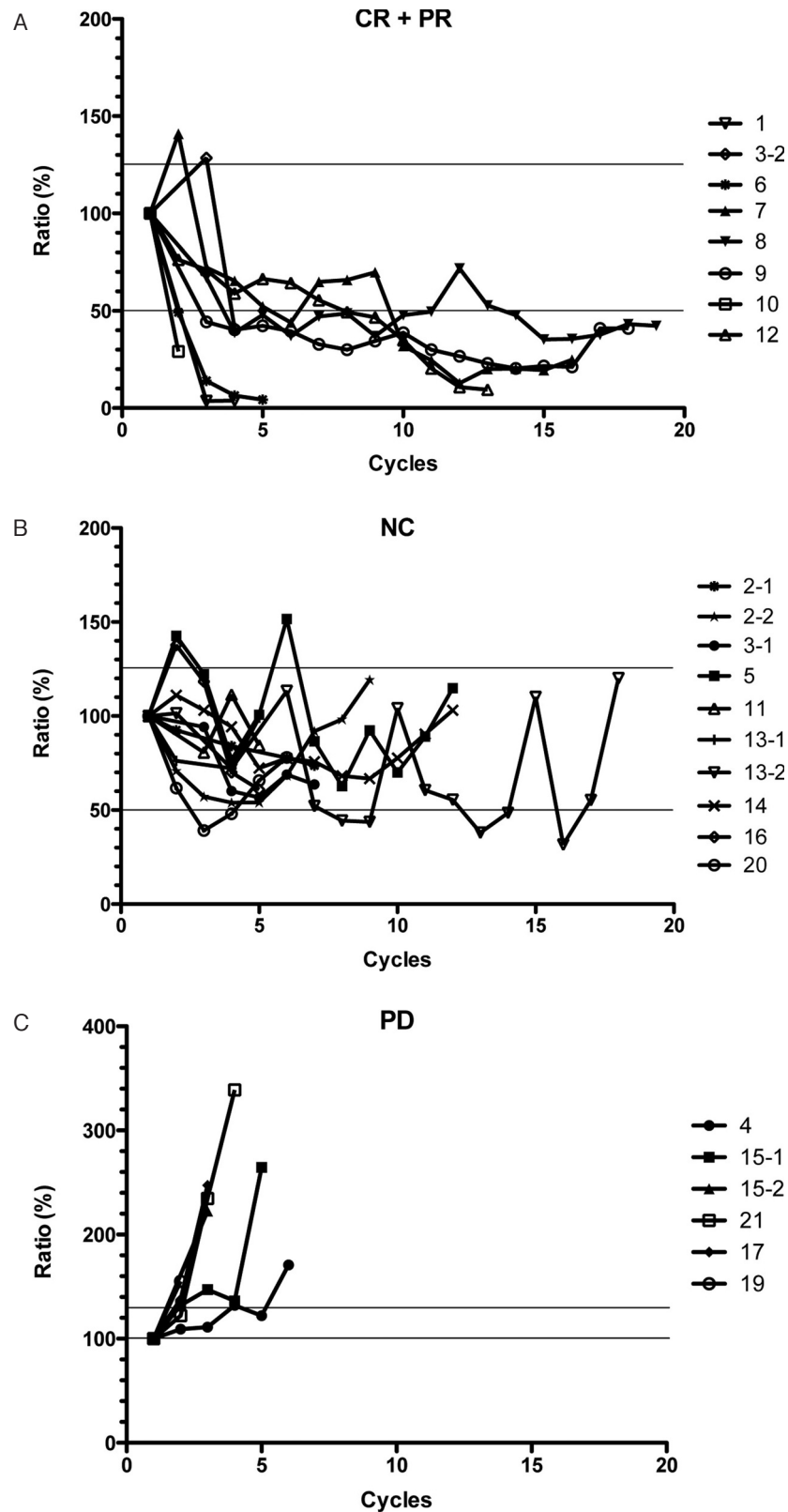


Fig. 1. Time dependent change of serum prostate specific antigen (PSA) in each patient. The value of PSA at initiation of the chemotherapy was regarded as 100%. A: For cases of complete response (CR) and partial response (PR), B: For cases of no change (NC), C: For cases of progressive disease (PD).

ている。他にも予後不良因子として、痛みの有無、骨以外の臓器転移の有無、化学療法開始前の PSA-doubling time (PSA-DT) などが報告されている¹³⁻¹⁵⁾。

しかし、治療効果に年齢による差はないとの報告が多い^{16,17)}。また、治療スケジュールについてみると、Italiano らは、3 週ごとの投与よりも、1～2 週の休

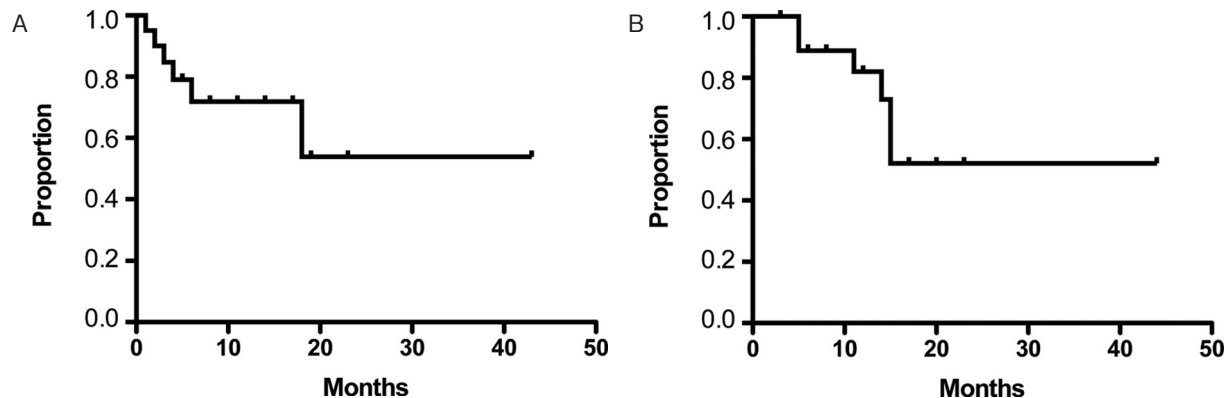


Fig. 2. Kaplan-Meier curve for the time to progression (TTP) of PSA (A), and for the overall survival (OS) time (B) after docetaxel therapy.

薬期間を設けた毎週投与の方が有害事象による治療中止が少なかったと報告している¹²⁾。一方, Shimazuiらは日本人における検討で, 神経障害や好中球減少などの有害事象は多いが, 癌の進行抑制や生存率延長効果については, 3週ごと投与の方が優れていると述べている⁶⁾。併用療法については, SWOG9916試験³⁾をはじめ, エストラムスチンの併用療法が報告され, 奏功・生存期間の改善が期待されている^{18,19)}。また, 骨転移例での骨痛, 骨折対策としてのゾレドロン酸の有用性も報告されている^{20,21)}。

有害事象軽減の対処法として, 第一に, 薬剤の減量が考えられる。もう1つは, 治療間隔の調整である。今までに, 3週ごと投与のほか, 低容量のweekly投与や一定の休薬期間を設けた間欠療法, 2週ごと, 2~3週連続投与・1週休薬などが報告されている^{6,11,12,18,19,21,22)}。しかし, 今のところ確立した投与方法があるとはいえない。

自験例においては, PSA奏功率は40%であり, 45~77%とする諸家の報告より低い結果であった。一方, TTPは, 中央値で7.0カ月であり, 日本人における従来の報告と遜色ないものであった⁴⁻⁸⁾。また, OSは, 11.5カ月とやや短かったが, これは治療開始後の観察期間が短い症例も含まれている影響も考えられる。自験例では, 症例数が少なく, 治療後の観察期間も短いため, 今回の結果から結論を導くには十分ではない。しかし, たとえPRが得られない場合でも, なんとかNCを保ちながら治療を継続することに意義があるのではないかと考えている。一方, 有害事象については, PS不良例を除くと, 多くは通院で対処可能であった。しかし, 非血液系の有害事象により治療を中止した例がみられた。また, 治療が奏功しているにもかかわらず, 患者本人の希望で治療中止に至った例がみられた。患者の忍容性を十分に考慮する必要があると思われる。

内分泌療法抵抗性の前立腺癌においては, 高齢患者も

多く, いかにQOLを維持しつつ, 病状の進行を抑えるかが重要である。したがって, DOC療法が奏功する場合には, 症例ごとに病態・全身状態を把握し, 適切な治療法を組み合わせつつ, 投与量, 投与間隔を調節することで, できる限り長期間治療継続できるように努めることが重要と思われた。

結 語

1. 内分泌療法抵抗性再燃前立腺癌に対するドセタキセル療法は, 80歳以上の高齢者においても, 施行可能であった。
2. 奏功例については, 病態を把握し, 有害事象を抑えるよう, 薬剤投与量や投与間隔を調整しつつ, できる限り治療継続できるように努めることが重要と思われた。

文 献

- 1) Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1502-1512, 2004
- 2) Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al.: Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* **26**: 242-245, 2008
- 3) Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al.: Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* **351**: 1513-1520, 2004
- 4) Naito S, Tsukamoto T, Koga H, et al.: Docetaxel plus prednisolone for the treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer: a multicenter Phase II trial in Japan. *Jpn J Clin Oncol* **38**: 365-372, 2008
- 5) Numata K, Miura N, Azuma K, et al.: The preliminary results of docetaxel- prednisolone combination therapy for the Japanese patients with hormone-refractory prostate cancer. *Hinyokika Kiyo* **53**: 93-

- 97, 2007
- 6) Shimazui T, Kawai K, Miyana N, et al.: Three-weekly docetaxel with prednisone is feasible for Japanese patients with hormone-refractory prostate cancer: a retrospective comparative study with weekly docetaxel alone. *Jpn J Clin Oncol* **37**: 603-608, 2007
 - 7) Kojima T, Shimazui T, Onozawa M, et al.: Weekly administration of docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer: a pilot study on Japanese patients. *Jpn J Clin Oncol* **34**: 137-141, 2004
 - 8) 鳥居 徹, 赤座英之: 日本でのドセタキセルの使用状況. *泌尿器外科* **22**: 551-556, 2009
 - 9) 前立腺癌取り扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編. 第3版, 金原出版, 東京, 2001
 - 10) 河合弘二, 鳥居 徹, 赤座英之: 再燃前立腺癌に対するドセタキセルの役割と今後の展望. *泌尿器外科* **21**: 1031-1034, 2008
 - 11) 曾我倫久人, 杉村芳樹: 前立腺癌に対する薬物療法—特に高齢者 High-Risk 患者に対する対応を中心に—. *癌と化療* **34**: 387-392, 2007
 - 12) Italiano A, Ortholan C, Oudard S, et al.: Docetaxel-based chemotherapy in elderly patients (age 75 and older) with castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* **55**: 1368-1375, 2009
 - 13) Bamias A, Bozas G, Antoniou N, et al.: Prognostic and predictive factors in patients with androgen-independent prostate cancer treated with docetaxel and estramustine: a single institution experience. *Eur Urol* **53**: 323-331, 2008
 - 14) Sella A, Sternberg C, Kovel S, et al.: Progression after docetaxel-based chemotherapy in androgen-independent prostate cancer. *BJU Int* **100**: 533-535, 2007
 - 15) Oudard S, Banu E, Scotte F, et al.: Prostate-specific antigen doubling time before onset of chemotherapy as a predictor of survival for hormone-refractory prostate cancer patients. *Ann Oncol* **18**: 1828-1833, 2007
 - 16) Chittoor S, Berry W, Loesch D, et al.: Phase II study of low-dose docetaxel/estramustine in elderly patients or patients aged 18-74 years with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* **5**: 212-218, 2006
 - 17) Beer TM, Berry W, Wersinger EM, et al.: Weekly docetaxel in elderly patients with prostate cancer: efficacy and toxicity in patients at least 70 years of age compared with patients younger than 70 years. *Clin Prostate Cancer* **2**: 167-172, 2003
 - 18) 小林一樹, 横西哲広, 伊藤悠亮, ほか: ホルモン抵抗性前立腺癌に対する低容量 Docetaxel, Estramustine, Dexamethasone 併用療法の検討. *泌尿紀要* **56**: 203-207, 2010
 - 19) Matsumoto A, Inoue A, Yokoi S, et al.: Evaluation of docetaxel plus estramustine in the treatment of patients with hormone-refractory prostate cancer. *Int J Urol* **16**: 687-691, 2009
 - 20) Nayyar R, Sharma N and Gupta NP: Docetaxel-based chemotherapy with zoledronic acid and prednisone in hormone refractory prostate cancer: factors predicting response and survival. *Int J Urol* **16**: 726-731, 2009
 - 21) Efsthathiou E, Bozas G, Kostakopoulos A, et al.: Combination of docetaxel, estramustine phosphate, and zoledronic acid in androgen-independent metastatic prostate cancer: efficacy, safety, and clinical benefit assessment. *Urology* **65**: 126-130, 2005
 - 22) Karavasilis V, Briasoulis E, Siarabi O, et al.: Biweekly administration of low-dose docetaxel in hormone-resistant prostate cancer: pilot study of an effective subtoxic therapy. *Clin Prostate Cancer* **2**: 46-49, 2003

(Received on October 21, 2010)

(Accepted on May 19, 2011)